

## IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)发病机制的研究进展

纪宗斐<sup>1,2</sup>(综述) 马玲瑛<sup>1,2</sup> 姜林娣<sup>1,2Δ</sup>(审校)

(<sup>1</sup> 复旦大学附属中山医院风湿免疫科 上海 200032; <sup>2</sup> 复旦大学风湿免疫过敏中心 上海 200032)

**【摘要】** IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是以多发脏器肿大、血清 IgG4 升高为特点的一类自身免疫性疾病,发病机制仍不明确。病原体感染导致抗原呈递细胞表面模式识别受体激活,通过抗原呈递促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞激活,分化为 Th1、Th2、Treg 和 Tfh 细胞,产生一系列 T 细胞因子,进一步促进 B 细胞活化并转化为浆细胞,产生 IgG4。而巨噬细胞和 Treg 细胞产生的转化生长因子 β (transforming growth factor β, TGF-β)和血小板源性生长因子等进一步促进了纤维化的发生。以上细胞因子和免疫细胞参与 IgG4-RD 发病,为今后的治疗策略提供了新的思路。

**【关键词】** IgG4 相关性疾病(IgG4-RD); 发病机制; 浆细胞

**【中图分类号】** R593.2 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.01.020

## Research progress on the pathogenesis of IgG4-related disease (IgG4-RD)

Ji Zong-fei<sup>1,2</sup>, Ma Ling-ying<sup>1,2</sup>, Jiang Lin-di<sup>1,2Δ</sup>

(<sup>1</sup> Department of Rheumatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

<sup>2</sup> Institute of Rheumatology, Immunology and Allergy, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**【Abstract】** IgG4-related disease (IgG4-RD) is a kind of autoimmune disease which is characterized by multi-organomegaly and elevated serum IgG4. Till now, the pathogenesis of IgG4-RD is unknown. The pattern recognition receptor of antigen-presenting cell is activated by pathogen infection, then CD4<sup>+</sup> T cell is activated by antigen presentation and transform into Th1, Th2, Treg and Tfh cell. The cytokines secreted by Th1, Th2, Treg and Tfh cell will promote the activation of B cells and transformation to plasma cells and production of IgG4. Furthermore, transforming growth factor β (TGF-β) and platelet-derived growth factor secreted by macrophage and Treg will promote the fibrosis. The above cytokines and immune cells play important roles in the pathogenesis of IgG4-RD, which provide new strategy for treatment in the future.

**【Key words】** IgG4-related disease (IgG4-RD); pathogenesis; plasma cell

\* This work was supported by the Youth Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University (2014ZSQN13).

IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是以多发脏器肿大、血清 IgG4 升高为特点的一类自身免疫性疾病。IgG4-RD 的组织病理特点

为 IgG4<sup>+</sup> 浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性脉管炎,可累及腺体、眼眶、鼻窦、腹膜后、胰腺、胆管、肺、肾、淋巴结,甚至血管、脑垂体等。早在 1995 年

Yoshida 等<sup>[1]</sup>就提出了自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)的概念,随后陆续报道了全身其他脏器发生的类似组织病理学表现,并有部分患者以泪腺和涎腺炎为表现而被认为是米库利兹病,实则为 IgG4 相关的自身免疫性疾病。Kamisawa 等<sup>[2]</sup>于 2003 年首次引入 IgG4 系统性疾病概念,并于 2010 年更名为 IgG4-RD<sup>[3]</sup>。目前 IgG4-RD 的发病机制仍不明确,相关研究涉及固有免疫和适应性免疫,本文即从这两个方面进行阐述。

### 固有免疫

**模式识别受体** 感染可能启动了 IgG4-RD 发病,文献报道 IgG4-RD 的患者同时合并感染幽门螺杆菌<sup>[4-5]</sup>、分枝杆菌<sup>[6]</sup>和革兰氏阴性菌<sup>[7]</sup>。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)和 NOD 样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR)是介导病原微生物免疫识别的重要受体,广泛分布于免疫细胞表面。微生物抗原激活单核细胞表面的 TLR 和 NLR 后可通过 B 细胞激活因子(B cell activating factor, BAFF)信号通路促进 IgG4 的产生<sup>[8]</sup>。在 IgG4 相关的 AIP 患者中,TLR7 在单核细胞表面的表达显著高于其他胰腺疾病患者,而 TLR8 和 TLR9 的表达无明显差异,提示 TLR7 是参与 AIP 发病的关键模式识别受体<sup>[9]</sup>。

在 TLR 介导的免疫反应中,嗜碱性粒细胞起到了重要作用。嗜碱性粒细胞被认为是一种 Th2 效应细胞或者抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC),可启动 Th2 相关的免疫反应<sup>[10-11]</sup>,经过微生物抗原激活产生 BAFF 及 Th2 细胞因子,从而促进免疫球蛋白产生<sup>[12-13]</sup>。体外研究证实, IgG4-RD 患者的嗜碱性粒细胞表面 TLR 经配体激活后,细胞液中 BAFF 和 IgG4 水平远远高于健康对照。因患者的嗜碱性粒细胞表面 TLR 活化后可产生 BAFF 和 IL-13, BAFF 通路的激活进一步促进了 B 细胞在非 T 细胞依赖途径下产生 IgG4。同时, TLR2 还能促进 IL-10 分泌,从而激活 Th2 介导的免疫反应<sup>[14]</sup>。

NLR 在细胞内细菌的识别中起到重要作用,其中 NOD2 是 NLRs 家族成员之一。单核细胞表面 NOD2 激活后促进 B 细胞在非 T 细胞依赖途径下产生 IgG4, 后者的产生同样依赖于 BAFF 通路,而 BAFF 则是由 NF- $\kappa$ B 通路所激活的<sup>[15]</sup>。

**补体** 研究发现,超过半数的 IgG4-RD 患者存在补体 C3 和 C4 下降,提示补体系统激活可能参与

了疾病的发生。然而,目前补体系统在 IgG4-RD 疾病发生中的作用尚存在争议。有学者认为 IgG4 不能和 C1q 结合并形成免疫复合物并激活补体系统,而 IgG1 却能通过经典途径导致补体激活<sup>[16]</sup>。然而, Sugimoto 等<sup>[17]</sup>证实 IgG4 通过和 C1q 结合参与了 IgG4-RD 患者体内免疫复合物的形成,在低补体血症的状态下,可能通过多种途径促进了 IgG4-RD 患者补体系统的激活。有研究指出 IgG4 是通过抗铰链区抗体(anti-hinge antibodies, AHA)和 AHA 结合的。因慢性炎症状态可促进弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 的激活,将 IgG 分解为 Fab 或 F(ab')<sub>2</sub> 片段, AHA 能和 IgG4 F(ab')<sub>2</sub> 片段特异性结合形成免疫复合物,从而导致补体系统激活<sup>[18]</sup>。

**肥大细胞** 嗜碱性细胞在结缔组织和黏膜上皮内时称为肥大细胞。肥大细胞能分泌多种细胞因子,参与免疫调节,同时可表达大量 IgE Fc 受体,释放过敏介质。Takeuchi 等<sup>[19]</sup>发现, IgG4-RD 患者唾液腺组织中肥大细胞表达明显增多,由肥大细胞产生细胞因子 Th2 和 Treg 而参与发病。IgG4-RD 患者常合并过敏性疾病,亦提示肥大细胞可能参与发病。病例报道显示该病可在使用抗组胺药物后缓解,抗组胺药物可抑制肥大细胞释放介质及产生 IL-10 等细胞因子<sup>[20]</sup>,可能通过抑制肥大细胞的功能而改善疾病。

### 适应性免疫

**T 细胞及其细胞因子** 外周血 CD4<sup>+</sup> Th 细胞分类显示, IgG4-RD 患者存在 Th1/Th2 不平衡和 Th2 细胞比例增加<sup>[21]</sup>,且 Th2 细胞介导的免疫反应参与 IgG4 的大量产生<sup>[22]</sup>。同时, IgG4-RD 组织中的 Th2 细胞及 Th2 细胞因子包括 IL-4、IL-5、IL-13 表达明显增多<sup>[23-24]</sup>,其中 IL-4、IL-13 可促进 B 细胞转化为浆细胞并产生 IgE 和 IgG4<sup>[25]</sup>。唾液腺组织免疫组化结果提示 IgG4-RD 患者 IL-33 表达明显增加。IL-33 可促进 Th2 细胞表面 ST-2(IL-33 受体)激活,诱导 Th2 细胞产生 IL-4、IL-5 和 IL-13。研究证实, IL-33 在 IgG4-RD 中主要由 M2 巨噬细胞分泌,从而促进了后续 Th2 细胞介导的免疫反应<sup>[26]</sup>。合并过敏性疾病是导致 IgG4-RD 患者 Th2 细胞比例明显增加的原因<sup>[27]</sup>。与此结论相反,有研究发现 IgG4-RD 中以 Th1 细胞表达增加为主,同时伴有 IFN- $\gamma$  水平升高<sup>[28-29]</sup>。

Treg 细胞可通过与效应细胞相互作用或分泌 IL-10 和 TGF- $\beta$  来调节免疫耐受和免疫稳态。其

中,IL-10能够协同IL-4促进B细胞产生IgG4,并促进Ig的类别转换,使IgE减少的同时IgG4增多。TGF- $\beta$ 具有促进纤维化的作用,从而导致IgG4-RD组织中的纤维化改变。后续研究也证实Treg细胞、IL-10和TGF- $\beta$ 在IgG4-RD胰腺和胆管组织中表达增多<sup>[30-31]</sup>,可能参与了疾病的发生。

滤泡性辅助性T(Follicular helper T, Tfh)细胞是一种新型的Th细胞,参与Ig类别转换和生发中心形成。Tfh细胞促进效应Th细胞的激活,在IL-21作用下能协同Tfh细胞促进异位生发中心形成。Tfh细胞包括Tfh1、Tfh2和Tfh17细胞<sup>[32]</sup>。Tfh2和Tfh17能够促进Ig的类别转换。Tfh2细胞在IgG4-RD患者外周血中比例明显增加,且与浆母细胞、IgG4、IL-4水平及疾病活动度存在相关性<sup>[33]</sup>,同时Tfh1细胞比例也增加,与疾病活动度相关,但与IgG4水平无相关性。体外实验显示,Tfh2细胞能促进B细胞转化为浆母细胞<sup>[34]</sup>。提示Tfh细胞可能是导致IgG4-RD疾病发生的一类T细胞。

有文献报道细胞毒CD4<sup>+</sup>T细胞在IgG4-RD患者外周血中比例明显升高,在病变组织中大量浸润,且组织中的数量与IgG4水平和累及的脏器数量成正比<sup>[35]</sup>。

除IL-4、IL-5、IL-10、IL-13和TGF- $\beta$ 之外,IL-21也参与IgG4-RD疾病的发生。IL-21是一种由CD4<sup>+</sup>T细胞和NK细胞分泌的细胞因子,促进B细胞活化、增殖和Ig类别转换重组(class switch recombination, CSR),诱导B细胞产生自身抗体及免疫球蛋白。IL-21在CD40L、BAFF和IL-4的协同作用下促进B细胞分化为浆细胞。IL-21在B细胞受体存在或T、B细胞交互作用时可促进B细胞的激活和分化,缺乏以上刺激因素时IL-21反而能诱导B细胞凋亡,因此IL-21在临床试验中还用于治疗B细胞淋巴瘤。在IgG4-RD患者的泪腺及唾液腺中,IL-21在mRNA和蛋白水平均表达增加,且表达水平与病理组织中IgG4浆细胞比例和生发中心数量成正比<sup>[36]</sup>,IL-21能促进Tfh细胞激活和异位生发中心形成,故IL-21在IgG4-RD的发病中可能起到重要作用。

BAFF是TNF配体超家族的一员,骨髓中的单核、巨噬细胞和外周血中的T细胞、活化B细胞和肥大细胞等均可产生BAFF。IL-10、TGF- $\beta$ 可促进BAFF的产生,脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)也可促进BAFF的产生。BAFF能调节B细胞存活、

B细胞成熟,促进B细胞转化为浆细胞,并在IL-4的作用下诱导IgG4的类别转换。BAFF的同源物APRIL(A proliferation-inducing ligand),对外周B细胞的稳态的维持也起重要的作用。和BAFF类似,APRIL在IL-4存在的情况下,能促进浆细胞转换为产IgG4和IgE的浆细胞。在IgG4-RD患者血清中BAFF和APRIL水平较健康对照均明显升高<sup>[37]</sup>。因此,BAFF和APRIL可能促进了IgG4-RD患者体内IgG4的产生。

**浆母细胞** 浆母细胞是未成熟的浆细胞前体,是介于激活的B细胞和浆细胞的中间状态。健康人外周血的浆母细胞是极少的。然而,IgG4-RD患者体内的B细胞大量地活化并转化为浆细胞。因此,活动和复发的IgG4-RD患者血液中均发现CD19<sup>low</sup>CD38<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>循环浆母细胞数量明显升高。浆母细胞的增多还与患者累及脏器数量有关。在利妥昔单抗治疗后,浆母细胞数量明显减少。研究显示,即使活动期IgG4-RD患者血清IgG4水平正常,浆母细胞仍增多。以上均提示浆母细胞数量可作为疾病活动的预测标志,可用于疾病的诊断、监测和随访,该标志物甚至优于IgG4<sup>[38]</sup>。CD19<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>CD38<sup>hi</sup>浆母细胞和浆细胞在疾病活动期明显增加,经糖皮质激素治疗后减少<sup>[39]</sup>。除了和IgG4-RD存在相关性以外,浆母细胞的数量在RA、SLE和溃疡性结肠炎中均发现有异常升高。

**抗原递呈细胞** APC在免疫应答中起重要作用。病原体激活APC表面的TLR和NLR,APC进行抗原递呈,激活CD4<sup>+</sup>T细胞,促进其分化,并产生一系列T细胞因子,APC还能通过产生BAFF和APRIL来促进Ig类别转换<sup>[40]</sup>。树突细胞和单核-巨噬细胞是最常见的APC。M2巨噬细胞分泌IL-33,能促进Th2细胞因子的分泌。巨噬细胞还能产生TGF- $\beta$ 1和血小板源性生长因子,直接激活成纤维细胞,导致纤维化的发生。

浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC),又称淋巴样树突细胞,也被证实和IgG4-RD的发病相关。IgG4相关AIP小鼠模型和患者的胰腺组织中均发现存在较多产IFN- $\alpha$ 的pDC和中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)。通过外周血pDC细胞培养提示,在NETs的作用下,患者的pDC细胞较对照组产生更多IFN- $\alpha$ 和BAFF并能促进B细胞产生IgG4而非IgG1。因此推测pDC在IgG4相关AIP的发病中

起到一定的作用<sup>[41]</sup>。NET 是一种网状结构,由染色体和颗粒蛋白组成,在炎症部位大量产生,捕获并杀死各种病原体,并能促进 pDC 的活化<sup>[42]</sup>。乳铁蛋白(lactoferrin,LF)是存在于 NET 结构中的一种蛋白,其抗体能促进 pDC 产生 IFN- $\alpha$ ,而在 AIP 患者也发现血清中 LF 抗体显著升高<sup>[22]</sup>,再次提示了 NET 参与疾病的发生。

免疫球蛋白 G4(IgG4) IgG4 是 IgG 的 4 个亚型之一,正常人血液中 IgG4 仅占 IgG 的 1%~7%,多数 IgG4-RD 患者的血清 IgG4 水平明显升高。据文献报道,AIP 患者 IgG4 水平是对照组的 10 倍,90% AIP 患者的 IgG4 水平明显升高,而其他疾病如慢性硬化性胆管炎、胰腺癌、干燥综合征和非 IgG4 相关的慢性胰腺炎极少升高。因此推测 IgG4 在 IgG4-RD 的发病中起重要作用。IgG4 能够封闭抗体、减轻过敏反应,还参与一些疾病(如寻常性天疱疮、血小板减少性紫癜等)的发病。IgG4 通过结合循环过敏物质,抑制 IgE 与其结合,从而减少肥大细胞的激活,同时还能抑制 Th2 细胞相关的免疫反应。除了以上作用,Fab 臂交换<sup>[43-44]</sup>和类风湿因子样作用<sup>[42]</sup>可能也是其致病的关键。IgG4 和 H 链有一个不稳定的二硫化物连接,可导致半个分子脱落后与其他 IgG4 分子的一半进行重组,妨碍了 IgG4 与抗原的交联反应,抑制了免疫复合物沉积和中性粒细胞产生 IL-8,最终抑制固有免疫反应。研究发现,AIP 患者血清中提取的 IgG4 能通过 Fc-Fc 相互作用和 IgG 的 Fc 段结合,提示具有类风湿因子样作用,称为新型 RF(novel RF,NRF),能作为一种自身抗体和体内抗原进行反应,导致疾病的发生<sup>[45]</sup>。

**结语** 病原体感染导致 APC 表面 TLR 和 NLR 的激活可能是导致 IgG4-RD 发生的启动因素。APC 表面的模式识别受体激活后,分泌 BAFF、APRIL 等细胞因子促进 B 细胞活化和 IgG4 产生,同时进行抗原呈递,促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞激活,分化为 Th1、Th2、Treg 和 Tfh 细胞,产生 IL-4、IL-10、IL-13 和 IL-21 等细胞因子,能促进 B 细胞活化、转化为浆细胞,进一步产生 IgG4 并能促进 Ig 类别转换。在 B 细胞转化过程中产生了大量浆母细胞。其中,IgG4 大量产生抑制了固有免疫反应并激活了补体系统,并可能作为一种自身抗体和体内抗原进行反应。IL-21 促进了 Tfh 细胞产生和异位生发中心的形成。最终导致组织器官内 IgG4<sup>+</sup> 的浆细胞浸润。而巨噬细胞和 Treg 细胞产生的 TGF- $\beta$ 、血小

板源性生长因子等进一步促进了纤维化的发生。目前临床上发现的 IgG4-RD 表现不一。在血清学改变上,43% 的患者血清 IgG4 水平仍处于正常水平<sup>[46]</sup>。同时,还有些患者对糖皮质激素和 CD20 单抗治疗均不敏感。因此,需要进一步研究 IgG4-RD 的发病机制,以期使临床诊治获益。

## 参 考 文 献

- [1] YOSHIDA K, TOKI F, TAKEUCHI T, *et al.* Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 1995, 40(7): 1561 - 1568.
- [2] KAMISAWA T, FUNATA N, HAYASHI Y, *et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease[J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(10): 982 - 984.
- [3] TAKAHASHI H, YAMAMOTO M, SUZUKI C, *et al.* The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(9): 591 - 594.
- [4] GUARNERI F, GUARNERI C, BENVENGA S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? [J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(3): 741 - 744.
- [5] FRULLONI L, LUNARDI C, SIMONE R, *et al.* Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(22): 2135 - 2142.
- [6] SIDDIQUEE Z, ZANE NA, SMITH RN, *et al.* Dense IgG4 plasma cell infiltrates associated with chronic infectious aortitis: implications for the diagnosis of IgG4-related disease[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21(6): 470 - 475.
- [7] KAWANO M, YAMADA K, KAKUCHI Y, *et al.* A case of immunoglobulin G4-related chronic sclerosing sialadenitis and dacryoadenitis associated with tuberculosis[J]. *Mod Rheumatol*, 2009, 19(1): 87 - 90.
- [8] WATANABE T, YAMASHITA K, FUJIKAWA S, *et al.* Activation of Toll-like receptors and NOD-like receptors is involved in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 914 - 924.
- [9] FUKUI Y, UCHIDA K, SAKAGUCHI Y, *et al.* Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(4): 435 - 444.
- [10] SOKOL CL, MEDZHITOV R. Role of basophils in the initiation of Th2 responses[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(1): 73 - 77.
- [11] PAUL WE, ZHU J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(4): 225 - 235.
- [12] CHEN K, XU W, WILSON M, *et al.* Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial,



- proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(8): 889 - 898.
- [13] PHILLIPS C, COWARD WR, PRITCHARD DI, *et al.* Basophils express a type 2 cytokine profile on exposure to proteases from helminths and house dust mites [J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 73(1): 165 - 171.
- [14] WATANABE T, YAMASHITA K, SAKURAI T, *et al.* Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4-related disease[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(2): 247 - 253.
- [15] FRITZ JH, GIRARDIN SE. How Toll-like receptors and Nod-like receptors contribute to innate immunity in mammals[J]. *J Endotoxin Res*, 2005, 11(6): 390 - 394.
- [16] MURAKI T, HAMANO H, OCHI Y, *et al.* Autoimmune pancreatitis and complement activation system [J]. *Pancreas*, 2006, 32(1): 16 - 21.
- [17] SUGIMOTO M, WATANABE H, ASANO T, *et al.* Possible participation of IgG4 in the activation of complement in IgG4-related disease with hypocomplementemia[J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(2): 251 - 258.
- [18] TERNESS P, KOHL I, HUBENER G, *et al.* The natural human IgG anti-F (ab')<sub>2</sub> antibody recognizes a conformational IgG1 hinge epitope[J]. *J Immunol*, 1995, 154(12): 6446 - 6452.
- [19] TAKEUCHI M, SATO Y, OHNO K, *et al.* T helper 2 and regulatory T-cell cytokine production by mast cells; a key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(8): 1126 - 1136.
- [20] GALATOWICZ G, AJAYI Y, STERN ME, *et al.* Ocular anti-allergic compounds selectively inhibit human mast cell cytokines *in vitro* and conjunctival cell infiltration *in vivo* [J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(11): 1648 - 1656.
- [21] MIYAKE K, MORIYAMA M, AIZAWA K, *et al.* Peripheral CD4<sup>+</sup> T cells showing a Th2 phenotype in a patient with Mikulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion [J]. *Mod Rheumatol*, 2008, 18(1): 86 - 90.
- [22] TANAKA A, MORIYAMA M, NAKASHIMA H, *et al.* Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1): 254 - 263.
- [23] AKITAKE R, WATANABE T, ZAIMA C, *et al.* Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease [J]. *Gut*, 2010, 59(4): 542 - 545.
- [24] SUZUKI K, TAMARU J, OKUYAMA A, *et al.* IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryoadenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(9): 1789 - 1791.
- [25] MEILER F, KLUNKER S, ZIMMERMANN M, *et al.* Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors [J]. *Allergy*, 2008, 63(11): 1455 - 1463.
- [26] SCHMITZ J, OWYANG A, OLDHAM E, *et al.* IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines [J]. *Immunity*, 2005, 23(5): 479 - 490.
- [27] MATTOO H, MAHAJAN VS, DELLA-TORRE E, *et al.* De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(3): 679 - 687.
- [28] OKAZAKI K, UCHIDA K, OHANA M, *et al.* Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(3): 573 - 581.
- [29] OHTA N, MAKIHARA S, OKANO M, *et al.* Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(10): 2169 - 2174.
- [30] MAIZELS RM, YAZDANBAKHS M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(9): 733 - 744.
- [31] ZEN Y, FUJII T, HARADA K, *et al.* Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis [J]. *Hepatology*, 2007, 45(6): 1538 - 1546.
- [32] MORITA R, SCHMITT N, BENTEBIBEL SE, *et al.* Human blood CXCR5<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion [J]. *Immunity*, 2011, 34(1): 108 - 121.
- [33] AKIYAMA M, SUZUKI K, YAMAOKA K, *et al.* Number of circulating follicular helper 2 T cells correlates with IgG4 and interleukin-4 levels and plasmablast numbers in IgG4-related disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(9): 2476 - 2481.
- [34] AKIYAMA M, YASUOKA H, YAMAOKA K, *et al.* Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 167.
- [35] MATTOO H, MAHAJAN VS, MAEHARA T, *et al.* Clonal expansion of CD4<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(3): 825 - 838.
- [36] MAEHARA T, MORIYAMA M, NAKASHIMA H, *et al.* Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(12): 2011 - 2019.
- [37] KIYAMA K, KAWABATA D, HOSONO Y, *et al.* Serum BAFF and APRIL levels in patients with IgG4-related disease and their clinical significance [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2): R86.
- [38] WALLACE ZS, MATTOO H, CARRUTHERS M, *et al.* Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(1): 190 - 195.